

**PAT-NO: JP362184002A**

**DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 62184002 A**

**TITLE: PRODUCTION OF LOW-MOLECULAR WEIGHT WATER-SOLUBLE  
CHITOSAN**

**PUBN-DATE: August 12, 1987**

**INVENTOR-INFORMATION:**

**NAME**

**TANZAWA, TOMOYA**

**ASAO, YOSHIICHI**

**AKIKUBO, AKIRA**

**ASSIGNEE-INFORMATION:**

**NAME**

**LION CORP**

**COUNTRY**

**N/A**

**APPL-NO: JP61025499**

**APPL-DATE: February 7, 1986**

**INT-CL (IPC): C08B037/08**

**US-CL-CURRENT: 536/20**

**ABSTRACT:**

**PURPOSE:** To obtain low-MW water-soluble chitosan useful for, e.g.,  
drugs  
easily in good yields, by soaking chitosan in an aqueous solution of a  
nitrite,

**acidifying the reaction system by the addition of an acidic substance and effecting a MW reduction of the chitosan.**

**CONSTITUTION: Chitosan is produced by, for example, a method comprising deacetylating chitin obtained by deashing and deproteinizing the shells of crabs. The obtained chitosan is soaked in an aqueous solution of a nitrile (e.g., sodium nitrite) to impregnate the porous chitosan uniformly with the nitrite. The pH of the reaction system is adjusted to 5 or below by the addition of an acidic substance (e.g., acetic acid or hydrochloric acid), and the whole system is agitated to effect a MW reduction of the chitosan. It is desirable that a nitrite is further added to the reaction system after the acidic substance has been added to it. After the reaction, the reaction mixture solution is neutralized to obtain the purpose water-soluble chitosan of a decreased MW.**

**COPYRIGHT: (C)1987,JPO&Japio**

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和62年(1987)8月12日

C 08 B 37/08

7133-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 水溶性低分子化キトサンの製造方法

⑮ 特 願 昭61-25499

⑯ 出 願 昭61(1986)2月7日

⑰ 発 明 者 丹 沢 智 弥 習志野市本大久保3の14の2  
⑱ 発 明 者 浅 尾 由 一 東京都江戸川区平井6-64-8  
⑲ 発 明 者 秋 久 保 暁 船橋市藤原町3-437-1  
⑳ 出 願 人 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号  
㉑ 復代理人 弁理士 深谷 光敏

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

水溶性低分子化キトサンの製造方法

## 2. 特許請求の範囲

(1) キトサンを亜硝酸塩の水溶液に浸漬させた後、酸性物質を添加することにより、反応系のpHを5以下に調整して低分子化反応を行なうことを特徴とする水溶性低分子キトサンの製造方法。

(2) 酸性物質の添加後、更に亜硝酸塩を添加する特許請求の範囲第1項記載の製造方法。

## 3. 発明の詳細な説明

## 〔技術分野〕

本発明は、キチンを脱アセチル化して得られる高分子量のキトサンから水溶性の低分子化キトサンを製造する方法の改良に関する。

## 〔従来技術〕

従来、キチンを脱アセチル化して得られる高分子量のキトサンを低分子化して水溶性低分子化キトサンを得る方法としては、キチンを希酸に溶解した後、亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩を添加す

る方法が知られている(Dull. Chem. Soc. Japan. 30 p48~50(1957); 米国特許第3,922,260号明細書)。

しかしながら、この方法においては、希酸水溶液にキトサンを溶解した際、反応系全体がゲル状となり、亜硝酸ナトリウムを添加しても十分な混合を行なうことができないので、キトサンの低分子化反応が部分的にしか進まず、未反応のキトサンが反応系にゲル状の塊となって浮遊するという欠点がある。

この場合、さらに亜硝酸ナトリウムを追加しても、ゲル化した未反応のキトサンは反応性に乏しいため反応系が更に不均一になるため、未反応の高分子量キトサンを低分子化キトサンに分解することができず、また、反応系において、ゲル化した未反応のキトサンは目づまりの原因となることから、反応混合物から生成した低分子化キトサンと未反応のキトサンを分離することが困難であるという欠点もあった。

更に、この方法で得られる低分子化キトサンは分子量分布が広いと、その利用価値が劣るとい

う難点も有している。

#### 〔目 的〕

本発明の目的は、前記従来技術の有する欠点を克服し、高分子量のキトサンから分子量分布の狭い水溶性低分子化キトサンを容易に、かつ高収率で得ることができる工業的に有利な製造方法を提供することにある。

#### 〔構 成〕

本発明によれば、キトサンを亜硝酸塩の水溶液に浸漬させた後、酸性物質を添加することにより、反応系のpHを5以下に調整して低分子化反応を行なうことを特徴とする水溶性低分子化キトサンの製造方法が提供される。

本発明においては、キトサンを予め亜硝酸水溶液に浸漬させた後、酸性物質を添加することによりpHを5以下に調整して低分子化反応を行うことを特徴とする。

本発明方法の場合、亜硝酸は浸透現象により多孔質であるキトサン中に均一に分布しているため、酸性物質を添加しても一時的に反応系がゲル状と

亜硝酸アンモニウムなどが挙げられる。亜硝酸塩の使用量は、目的とする水溶性低分子化キトサンの分子量により異なるが、原料キトサンの構成成分であるグルコサミンに対し0.02～0.5倍モルであることが必要である。0.02倍モル未満では十分な低分子化が行なえず、反応終了後も未分解のキトサンがゲルとしてあるいは溶液中に多く残存し、生成した低分子化キトサンとの分離が困難となり、又、0.5倍モル以上では分解が進みすぎ、単糖を多く生成してしまい不適當である。

また、本発明においては、亜硝酸塩の使用量を加減することにより低分子化キトサンの分子量を調節することができる。

本発明で用いられる酸性物質としては、酢酸、ギ酸、プロピオン酸あるいは塩酸等のその水溶液中にキトサンが可溶であるものが挙げられる。

本発明においては、あらかじめキトサンを亜硝酸水溶液に浸漬させるが、この場合、浸漬温度は0℃～70℃、好ましくは20～50℃であり、また浸漬時間は5分～60分、好ましくは10分

なるだけで、キトサンの低分子化反応を高濃度下においても均一に行なうことができる。

本発明において原料として用いるキトサンは、従来公知のものが適用でき、たとえば市販されているキチンまたは天然に存在するキチンを常法により脱アセチル化して得られるキトサン等が挙げられる。後者の例としては、たとえば、カニ殻を脱灰、脱タンパクして得られたキチンを、濃度30～50%の水酸化ナトリウム水溶液に浸漬し、50～130℃で反応させた後、アルカリを除去し、次いで、水洗乾燥して得られたフレーク状、又はさらに粉碎工程を経た粉末状の乾燥物がある。

また、原料キトサンは、脱アセチル化率が60%未満のものでは反応性に乏しいことから少くとも脱アセチル化率が60%以上のものを用いることが望ましく、また、キトサンに含有される水分は、亜硝酸塩の水溶液を有効に浸透させるために30%以下にすることが好ましい。

本発明において用いられる亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸銀、

～30分である。攪拌は行なっても行なわなくても良い。また、浸漬時の亜硝酸水溶液の重量は、キトサンの重量に対し4～30倍、望ましくは5～20倍である。4倍未満ではキトサンを十分に浸漬することができないためキトサンの低分子化反応を均一に行なうことができず、また30倍以上では反応液中のキトサン濃度が希薄となり経済的に不利となる。

次に、本発明は、この亜硝酸水溶液に浸漬されたキトサンに対して酸性物質を添加して混合液のpHを5以下に調整して低分子化反応を行う。pHがこれより高いと亜硝酸による低分子化反応が進まない。pHの調整に必要な酸性物質の添加量は、用いる酸の解離定数によっても異なるが、通常、グルコサミンのアミノ基と亜硝酸塩の各々の当量の合計に対して当量もしくは当量よりもやや過剰とするのが良い。

酸性物質の添加速度は任意でよいが、添加時には系をゆるやかに攪拌することが望ましい。混合液のpHが5以下になると低分子化反応が起こるが、

この際反応温度を5～70℃に維持することが好ましい。70℃より高いと着色が著しく、また反応中の発泡も烈しくなるため、工業的に不利となり、また5℃未満では低分子化反応が緩慢となるので好ましくない。

反応混合物は、反応開始後5～30分で均一な低粘度の液体となるが、反応の均一性をさらに向上させるために、この段階で攪拌速度を高め亜硝酸塩を追添加することが好ましい。この亜硝酸塩の添加量は任意に設定することができるが、前記したように原料キトサンに対して少なくとも0.02倍モルの亜硝酸塩は最初から浸漬液として用いる必要がある。

本発明における低分子化反応の反応時間は反応液のpHおよび反応温度によっても異なるが通常0.5～10時間である。反応終了後、反応混合液のpHを中和すれば、本発明の対象とする水溶性低分子化キトサンを得ることができる。更に、本発明においては、この水溶性低分子化キトサン水溶液を目的に応じ、イオン交換膜、半透膜等により脱

塩を行ないながら酢酸150gを5分間で添加した。さらに室温で2時間反応を行なった後、40重量%のカセイソーダを用い反応混合液のpHを10に調整し未反応のキトサンを析出させ濾過により取除いた。析出物の乾燥重量は3gであった。

濾液を中和後、電気透析により脱塩つづいて凍結乾燥することにより純分として230gの粉末状の低分子化キトサンを得た。純分としての歩留りは92%である。

#### 実施例2

実施例1における亜硝酸ナトリウムの添加量を28g(キトサン中のグルコサミンのアミノ基に対し30モル%)に代え、実施例1に準じて水溶性低分子化キトサンの製造を行なった。反応後の溶液中には水不溶性の未反応のキトサンはほとんど残存せず粉末状の低分子化キトサンの収量は純分として242gであった。純分としての歩留りは97%である。

#### 比較例1

実施例1で用いたものと同様のキトサン278gを酢酸150gを溶解させた酢酸水溶液3500g中に溶解

塩し、さらに乾燥することによって粉末状の水溶性低分子化キトサンとすることもできる。

#### (効果)

本発明の方法は、前記した構成を採用したことから、高分子量のキトサンから水溶性低分子化キトサンを容易かつ高収率で製造することができ、しかも、従来技術では困難であった高濃度下での反応が可能であるため工業的に極めて有利な製造方法といえることができる。

しかも、本発明の方法の場合には、従来方法と異なり得られる水溶性低分子化キトサンは、その分子量分布が狭いため、医薬品、化粧品等のファインケミカル分野において特に有用である。

#### 実施例1

粉末状のキトサン(純分90%、キトサン0.5重量部を0.5%酢酸100重量部に溶解し20℃で測定した粘度300cp、脱アセチル化率90モル%)278gを亜硝酸ナトリウム19g(キトサン中のグルコサミンのアミノ基に対し20モル%)を溶解した亜硝酸ナトリウム水溶液1300gに室温で5分間浸漬させた後、攪

せしめた後、攪拌条件下、室温で20%亜硝酸ナトリウム95gを1時間かけて添加しさらに室温で2時間攪拌を行なった。つづいて水不溶性の未反応キトサンを析出、除去するため40%カセイソーダにて混合液のpHを10に調整したが、この段階で混合液全体が寒天状のゲルとなり水溶性低分子化キトサンの分離が不可能となった。

#### 比較例2

比較例1における酢酸150gを溶解させた酢酸水溶液の液量を3500gから7000gに代えて比較例1に準じた方法で反応を行った。反応後混合液のpHを10に調整し析出した不溶分(乾燥重量60g)を濾過により分離した後濾液を脱塩、凍結乾燥して得られた粉末状の水溶性低分子化キトサンは純分として176gであった(純分としての歩留りは70%である)。

つぎに、実施例1、実施例2及び比較例2で得た低分子化キトサンの平均分子量および分子量分布の比較を第1表に示す。平均分子量および分子量分布は備島津製作所製高速液体クロマトグラフLC

-5A、RID-2AにかラムTSK-G300PWを用いGPC法により測定した。

第1表

低分子化キトサン	平均 分子 量	分子 量 分 布			
		100～ 500	500～ 1000	10 <sup>3</sup> ～ 5×10 <sup>3</sup>	5×10 <sup>3</sup> ～10 <sup>4</sup>
実 施 例 1	2800	6	21	65	4
実 施 例 2	1500	10	30	54	2
比 較 例 2	2600	20	23	27	21

実施例 3

実施例1と同様のキトサン278gを亜硝酸ナトリウム6gを溶解した亜硝酸ナトリウム水溶液1300gに室温で5分間浸漬させた後、攪拌条件下で酢酸150gを添加し、室温で30分間反応を行なった。つづいて亜硝酸ナトリウム13gを添加さらに1.5時間反応を行なった後、実施例1と同様に処理し純分として244gの粉末状の水溶性低分子化キトサンを得た。純分としての歩留りは98%である。

第1表から明らかなように、本発明に従えば、従来法と異なり分子量分布の狭い水溶性低分子化キトサンが得られる。

実施例 4、5、6、比較例 3

酸性物質として塩酸、蟻酸あるいは酢酸を用い、反応時のpHを1.0～5.5に調整し実施例1に準じた方法で粉末状の水溶性低分子化キトサンを製造してその純分あての歩留りを比較した(第2表)。

第2表

	反応時のpH	酸性物質	低分子化キトサン歩留り(%)
実施例4	1.0	塩 酸	97
実施例5	3.0	蟻 酸	95
実施例6	4.5	酢 酸	90
比較例3	5.5	酢 酸	15

第2表に示す結果から、反応時のpHは5以下にすることが必要であることがわかる。

特許出願人   ライオン株式会社  
代 理 人   弁理士   池 浦 敏 明

手 続 補 正 書

昭和61年   8月 13日

特許庁長官   黒 田 明 雄   殿

1. 事件の表示

昭和61年特許願第25499号

2. 発明の名称

水溶性低分子化キトサンの製造方法

3. 補正をする者

事件との関係   特許出願人

住 所   東京都墨田区本所一丁目3番7号

氏 名   (676)   ライオン株式会社

代表者   小 林           敦

4. 代 理 人   〒151

住 所   東京都渋谷区代々木1丁目58番10号

第一西脇ビル113号

氏 名   (7450)   弁理士   池 浦 敏 明

電話 (370) 2533 番

5. 補正命令の日付   自発

6. 補正により増加する発明の数           0

7. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

8. 補正の内容

本願明細書において、次の通り補正を行ないます。

- (1) 第3頁第14行乃至第15行、第5頁第17行乃至第18行、第6頁第2行及び第6頁第9行の「亜硝酸水溶液」を、「亜硝酸塩水溶液」に訂正します。
- (2) 第3頁第18行の「亜硝酸」を、「亜硝酸塩」に訂正します。
- (3) 第11頁第1行の「かラムTSK」を、「カラムTSK」に訂正します。